

中医药调节肠道菌群治疗哮喘研究概述

才振国¹, 李竹英², 车琳琳¹

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150006; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 现代研究显示肺与肠共同由原始消化管的内胚层发育而来,临床研究也表明胃肠道疾病和呼吸系统疾病常伴随发生。在中医藏象理论中,肺与大肠相表里,二者在生理、病理上相互影响。从调节肠道菌群角度探索中医药对哮喘的治疗具有启示意义,其作用机制可能为:①肠道菌群变化能够间接影响免疫系统的功能;②肠道菌群能够影响药物的代谢;③肠道菌群能够合成某些代谢产物影响自身的免疫平衡。参考文献 30 篇。

[关键词] 肠道菌群;哮喘;肺;大肠;藏象;免疫功能

[中图分类号] R256.12

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)11-1240-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.11.019

Review on Regulating Intestinal Flora with Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Asthma

CAI Zhenguo¹, LI Zhuying², CHE Linlin¹

(1.Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150006, China; 2.The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Modern studies have shown that the lung and intestine both develop from the endoderm of the primary digestive tract, and clinical studies have also shown that gastrointestinal diseases and respiratory diseases occur simultaneously. According to the visceral manifestation theory of traditional Chinese medicine (TCM), lung and large intestine are related interiorly and exteriorly, and would affect each other physiologically and pathologically. From the perspective of regulating the intestinal flora, TCM treating asthma might be through the possible mechanism as follows: ① Changes in the intestinal flora can indirectly affect the function of the immune system; ② The intestinal flora can affect the metabolism of drugs; ③ The intestinal flora can synthesize certain metabolites to affect immune balance. There are 30 papers cited in the references.

Keywords intestinal flora; asthma; lung; large intestine; visceral manifestation; immune function

[收稿日期] 2021-10-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82074365)

[作者简介] 才振国(1986-),男,黑龙江哈尔滨人,主治医师,2020 年博士研究生,研究方向:中西医结合治疗哮喘的研究。电话:13946026966;邮箱:czgstc@126.com。

[通信作者] 李竹英(1968-),女,黑龙江哈尔滨人,教授,博士研究生导师,主要从事中西医结合防治慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘研究。邮箱:lizhuying6808@126.com。

肠道菌群的研究已成为近些年的热点方向,肠道菌群被视为人体又一个“隐藏的器官”,与代谢性疾病、消化疾病、心脑血管疾病等有着密切的关系^[1]。近年来随着研究的不断深入,人们发现肠道菌群失调是哮喘的高危因素^[2-3]。这一发现与中医“肺与大肠相表里”的理论不谋而合,本文从中医药调节肠道菌群治疗哮喘的角度进行总结归纳。

1 哮喘与肠道菌群的关系

人类的呼吸系统由上呼吸道和下呼吸道组成。在近 70 m² 的呼吸道表面定植着大量微生物,且依据特定条件不同微生物的数量和种类均发生着动态变化。健康的上呼吸道包含葡萄球菌、丙酸菌、多球菌、棒状杆菌、原菌、链球菌、嗜血菌、玫瑰菌、维龙菌、前梭菌和钩毛菌等微生物^[4-6]。在健康的肺中主要分布硬壁菌、多形杆状菌、变形杆菌、梭杆菌、酸性杆菌和放线菌 6 种细菌门类^[7-8],同时也包含 Anelloviridae 家族的成员和各种噬菌体。大多数研究强调,健康菌群在肺部的稳定状态是相当短暂的。

人类肠道起始于口腔,终于直肠,150~200 m² 的巨大表面积为微生物的定植提供了天然条件。肠道内微生物对机体维生素的产生、离子的吸收、病原体的防御、免疫力的变化以及食物的吸收都起到了重要作用^[9]。典型的肠道细菌包括拟杆菌、硬壁菌、蛋白菌、放线菌等^[10],念珠菌、酵母菌、马拉色霉菌和分子孢子菌是人类肠道最常见的真菌,病毒类微生物主要包括噬菌体和古菌(主要为甲氧还原菌)。

支气管相关淋巴样组织(iBALT)和肠相关淋巴样组织(GALT)可通过促进黏膜分泌 IgA 及细胞毒性反应来影响人体免疫功能^[11]。GALT 和 iBALT 中的局部免疫反应能够影响全身的免疫情况,有证据表明,肠-肺轴具有双向调节功能,例如,用脂多糖(LPS)刺激小鼠肺会导致肠道细菌数量的显著增加^[12],肺炎可以减少肠道上皮细胞增殖^[13]。有研究发现,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者体内有肠-肺-肝轴存在,肠道细菌衍生的短链脂肪酸(SCFA)对肺部炎症反应有抑制作用,其机制可能是肝能够通过 SCFA 与 G 蛋白受体结合来抑制先天免疫反应或通过羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMGCoA)还原酶抑制甲戊酸盐途径^[14]。

有学者观察到在 3 个月大的加拿大哮喘高危婴幼儿的粪便样本中,蛛毛螺柱属、螺旋菌、仙人掌杆菌和罗西亚属的相对丰度显著下降;这种特征在 1 岁时减弱,同时伴随粪便醋酸盐的减少和肝内代谢物的调节失调;此外,预测的细菌群落功能分析显示,哮喘高危婴幼儿微生物群中的 LPS 生物合成途径有所减少^[15-16]。在卵清蛋白(OVA)诱导的气道炎症小鼠模型中,使用患哮喘婴儿的粪便提取液,将棘螺菌、维龙菌、费氏菌和罗西亚菌移植到无菌小鼠体内,可以减少其气道炎症。临床上,某些类型的哮喘激素治疗效果不佳,实验发现,流感嗜血杆菌能够将

与 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞相关的类固醇敏感性过敏性气道疾病(AAD)转化为与 Th1 细胞、中性粒细胞和显性白细胞介素(IL)-17 反应相关的类固醇抵抗性疾病^[17]。支气管哮喘患儿在急性发作期乳酸杆菌和双歧杆菌数量下降,双歧杆菌/大肠杆菌(B/E)比值下降;在恢复期双歧杆菌恢复速度较乳酸杆菌更快,但肠道仍处于微生态紊乱状态^[18]。所以肺和肠道微生物群落的动态变化以及其代谢产物对于药物治疗效果的影响可能为哮喘的治疗带来新的方向。

2 肺与大肠相表里

藏象理论是中医基础理论的核心观念之一,“藏象”二字首次出现在《素问·六节藏象论》。“藏”是藏于体内的内脏,包括五脏、六腑和奇恒之腑,指以五脏为中心的五个生理病理系统。“象”是这五个生理病理系统的外在现象和比象,其内涵有二:一是指表现于外的生理病理征象;二是指内在以五脏为中心的五个生理病理系统与外在自然环境事物与现象类比所获得的比象,如“西方白色,入通于肺,开窍于鼻,藏精于肺,故病背。”(《素问·金匱真言论》)

肺主气、司呼吸,主行水,朝百脉,主治节。《素问·病能论》:“肺为脏之盖也”,肺为华盖,其位最高,与外界相通,外邪来袭首先犯肺,故肺为诸邪易侵之脏。在肺与六腑的关系上,肺与大肠相表里,主要体现在肺气肃降与大肠传导功能之间的相互为用关系。孙思邈在评注《华佗神方》中,第一次明确提出了“肺与大肠相表里”的说法^[19]。除此外,中医的多种理论中都涉及肺与大肠的关系。在阴阳经络理论中,肺属太阴,大肠属阳明,《灵枢·九针论》:“手阳明太阴为表里”;《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口……大肠手阳明之脉,起于大指次指之端……下入缺盆,络肺,下膈,属大肠”。肺与大肠之间可通过经络这一中介联系起来。在气机升降理论中,肺主一身之气运行,如《素问·六节藏象论》:“肺者,气之本”;《素问·五脏生成》:“诸气者皆属于肺”。大肠的传导功能依赖于肺气的肃降,《医精经义》指出:“大肠所以能传导者,以其为肺之腑。肺气下达,故能传导。”在津液代谢方面,肺主通调水道,大肠主津,二者皆在津液代谢过程中起重要作用,《素灵微蕴》指出:“肺与大肠表里同气,肺气化津,滋灌大肠,则肠滑而便易。”张仲景创大承气汤通下腑实以治疗肺病喘促不宁,体现了肺病治肠的理论;吴鞠通《温病条辨·中焦篇》:“喘促不宁,痰涎壅滞……宣白承气汤主之。”其宣白承气汤亦为从肠治

肺的有效方剂。正如《素问·咳论》所言：“肺咳不已则大肠变之，大肠咳状，咳而遗失”。病理方面，《灵枢·四时气》有云：“腹中常鸣，气上冲胸，喘不能久立，邪在大肠”。可见中医学很早就观察到肺和肠道的生理和病理关系，这也为本文从肠道菌群角度探讨肺病治疗提供理论依据^[20-21]。

3 中医药对肠道菌群的影响

有学者将小鼠分为肺肠合治组、治肺组、治肠组、模型组(由 OVA 造哮喘模型),观察其肠道菌群情况。其中肺肠合治组方用加味升降散,方中包括炒僵蚕 10 g、蝉蜕 6 g、姜黄 10 g、酒大黄 10 g、炙麻黄 6 g、苦杏仁 10 g、黄芩 10 g、厚朴 10 g;治肠组方用增液承气汤,方中包括玄参 30 g、麦冬 24 g、生地黄 24 g、大黄 9 g、芒硝 5 g;治肺组方用桂枝加厚朴杏子汤,方中包括桂枝 9 g、炙厚朴 6 g、苦杏仁 6 g、白芍 9 g、炙甘草 6 g、生姜 9 g、大枣 3 枚。经过治疗后哮喘模型小鼠呼吸频率和气道高反应性均明显降低,三组治疗组中白色念珠菌显著下降,乳酸杆菌和双歧杆菌较模型组明显升高;治肠组中 IL-10 水平升高,IL-6 水平降低;治肺组 IL-17 水平降低、转化生长因子- β (TGF- β)水平升高,肺组织转运-信使 RNA(tmRNA)和维甲酸相关核孤儿受体 γ (ROR γ)水平降低;肺肠合治组患者肺中叉头蛋白 3(Foxp3)mRNA 水平升高。结果提示治肺、治肠、肺肠合治三种治法均能通过调节 Th17/Treg 的平衡机制来治疗哮喘^[22]。

王铁柱^[23]利用温通方(生黄芪 15 g、白术 9 g、桂枝 9 g、干姜 6 g、乌梅 6 g、五味子 6 g、辛夷 9 g 等 12 味药物)干预过敏性哮喘模型大鼠。结果显示,温通方组小鼠气道阻力、嗜酸性粒细胞的计数明显降低;与模型组比较,温通方组粪球菌属、假杆菌丰度增加;与地塞米松组比较,温通方组粪球菌属增加,嗜黏蛋白阿克曼菌、罗氏菌属、普氏菌属、多尔氏菌属丰度下降,其机制可能是激素的摄入使肠系膜淋巴细胞凋亡增加,从而使易位细菌及内毒素的吞噬能力下降,导致肠道致病菌的入侵,而温通方正能够纠正这种肠道菌群改变从而达到治疗哮喘的目的。

张琳^[18]将研究对象分为 A 组(哮喘急性发作期)、B 组(哮喘缓解期)、C 组(健康对照组),发现 A、B 两组双歧杆菌和乳酸杆菌低于 C 组;参芪健脾方治疗后,哮喘模型小鼠肠道的乳酸杆菌、双歧杆菌数量明显上升,随着治疗时间的延长,肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏中的 Toll 样受体(TLR)2、TLR4 mRNA 转录水平逐渐升高。

罗雅婷^[24]采用哮喘宁方(射干、炙麻黄、细辛、款冬花、紫菀、葶苈子、枳壳、半夏、苦杏仁、紫苏子)治疗哮喘模型小鼠,结果显示药物组肠道菌群多样性下降,葡萄球菌、瘤胃球菌、肠杆菌科埃希菌属等减少。提示哮喘宁方可能通过调节肠道菌群的方式恢复肠道免疫功能,从而达到治疗疾病的目的^[25]。

欧阳学认等^[26]将支气管哮喘小鼠分为正常组、模型组、参苓白术散组(中药组)及西药组。结果显示,与模型组比较,中药组小鼠气道及气道周围炎症积分、肺泡炎症积分、炎细胞浸润支气管上皮细胞积分、肺泡间隔增厚积分明显下降,且乳杆菌属丰度明显下降,拟普雷奥菌属、普雷沃菌属、螺杆菌属丰度有所上升,可见参苓白术散可通过调节肠道菌群平衡达到治疗哮喘的目的。异功散源自钱乙《小儿药证直诀》,是调节小儿脾胃的经典方剂。周娟^[27]采用异功散治疗哮喘幼鼠模型发现,中药组拟杆菌门、梭杆菌门的丰度显著提高,此两者是短链脂肪酸产生的主要细菌来源,前者是乙酸的主要来源,后者是丁酸的主要生产者,乙酸、丁酸均被证明能够有效改善气道炎症。刘怀全等^[28]运用千金苇茎汤联合西药治疗哮喘,与单纯西药组相比,联合治疗组第一秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV1%)预计值和呼气高峰流量(PEFR)明显改善。方中薏苡仁的抗性淀粉成分能够改善益生菌比例^[29],桃仁中苦杏仁苷的抗炎作用可抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的生长^[30]。调节肠道菌群可以加速分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)的合成,调节 Th1/Th2 的平衡,降低炎症因子水平从而达到治疗哮喘的目的。

4 结语

人体肠道内栖息着大量微生物,体内肠道菌群的平衡是维持人体正常免疫功能的关键,其作用正在被不断发掘和研究。脑肠轴、肺肠轴、肠-肝轴的发现是用现代实验方法证明了器官间的联系。中医学中阴阳学说、藏象学说、经络学说都是将人体脏腑联系起来的重要理论。《素问·生气通天论》曰:“阴平阳秘,精神乃治;阴阳离绝,精神乃绝”。阴阳变化与体内肠道菌群的相似之处在于都处于动态平衡,此消彼长相互制约,维持正常的生理功能。调节肠道菌群对治疗哮喘具有重要意义,其机制可能是:①肠道菌群变化引起细胞因子分泌变化,影响免疫系统功能;②肠道菌群变化能够影响药物代谢,产生不同药理作用;③肠道菌群能够合成某些代谢产物影响自身的免疫平衡。

[参考文献]

- [1] 林璋,祖先鹏,谢海胜,等. 肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展[J]. 药学学报,2016,51(6):843-852.
- [2] 石山领,张晓宇. 肠道菌群与支气管哮喘发病相关机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(2):200-202.
- [3] 陈伟琼,孙欢欢,骆仙芳,等. 肠道微生物与哮喘中医诊疗相关性的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2021,45(2):205-208.
- [4] ZHOU Y J,MIHINDUKULASURIYA K A,GAO H Y, et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats[J]. *Genome Biol*,2014,15(5):R66.
- [5] FRANK D N,FEAZEL L M,BESSESEN M T,et al. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage[J]. *PLoS One*,2010,5(5):e10598.
- [6] WOS-OXLEY M L,CHAVES-MORENO D,JÁUREGUI R, et al. Exploring the bacterial assemblages along the human nasal passage[J]. *Environ Microbiol*,2016,18(7):2259-2271.
- [7] SEGAL L N,CLEMENTE J C,TSAY J C J,et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype[J]. *Nat Microbiol*,2016,1:16031.
- [8] DICKSON R P,ERB-DOWNWARD J R,FREEMAN C M, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract[J]. *mBio*,2017,8(1):e02287-e02216.
- [9] HILLMAN E T,LU H,YAO T M,et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract[J]. *Microbes Environ*,2017,32(4):300-313.
- [10] ALMEIDA A,MITCHELL A L,BOLAND M,et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. *Nature*,2019,568(7753):499-504.
- [11] CESTA M F. Normal structure,function,and histology of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. *Toxicol Pathol*,2006,34(5):599-608.
- [12] SZE M A,TSURUTA M,YANG S W J,et al. Changes in the bacterial microbiota in gut,blood,and lungs following acute LPS instillation into mice lungs[J]. *PLoS One*,2014,9(10):e111228.
- [13] PERRONE E E,JUNG E,BREED E,et al. Mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis[J]. *Shock*,2012,38(1):68-75.
- [14] YOUNG R P,HOPKINS R J,MARSLAND B. The gut-liver-lung axis: modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2016,54(2):161-169.
- [15] ARRIETA M C,STIEMSMA L T,DIMITRIU P A,et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*,2015,7(307):307ra152.
- [16] 汪忆梦,宋传旺. 白细胞介素 33 与哮喘关系的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(5):848-851.
- [17] ESSILFIE A,SIMPSON J,DUNKLEY M,et al. Combined *Haemophilus influenzae* respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma[J]. *Thorax*,2012,67(7):588-599.
- [18] 张琳. 肠道微生态环境与儿童过敏性疾病的关系以及参芪健脾方对肠粘膜屏障功能修复和免疫功能调整的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [19] 莫芳芳,马师雷,李鸿涛,等. 基于中医古籍研究的“肺与大肠相表里”理论源流及其内涵探讨[J]. 环球中医药,2015,8(2):165-168.
- [20] 梁军,苑宏宇,刘俊希. 基于“肺与大肠相表里”中医理论探讨肠道菌群与过敏性哮喘的相关性[J]. 中医药学报,2019,47(5):125-128.
- [21] 褚璨,师为人,陈云志,等. 从调节肠道菌群探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的相关性[J]. 贵阳中医学院学报,2019,41(1):64-69.
- [22] 王强. “治肺”、“治肠”、“肺肠合治法”对肠道菌群失调合并过敏性哮喘大鼠 Th17/Treg 平衡机制影响的比较研究[D]. 成都:成都中医药大学,2015.
- [23] 王铁柱. 从肠道菌群角度探讨温通方对过敏性哮喘大鼠的治疗作用[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [24] 罗雅婷. 哮宁口服液对哮喘模型小鼠肠道菌群构成特征的影响研究[D]. 成都:成都中医药大学,2018.
- [25] LOY A,PFANN C,STEINBERGER M,et al. Lifestyle and horizontal gene transfer-mediated evolution of *Mucispirillum schaedleri*, a core member of the murine gut Microbiota[J]. *mSystems*,2017,2(1):e00171-e00116.
- [26] 欧阳学认,梁燕妮,林晓玲,等. 参苓白术散对支气管哮喘小鼠气道炎症的抑制及肠道菌群的调节作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(11):1282-1288.
- [27] 周娟. 异功散早期干预对哮喘幼鼠的肠道菌群-短链脂肪酸-Treg 细胞机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
- [28] 刘怀全,秦忠,朱星,等. 基于肠道菌群理论探讨千金苇茎汤治疗呼吸系统疾病的潜在靶点[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):41-43.
- [29] 包辰. 薏苡仁抗性淀粉结构特性及其对肠道菌群调节机制的研究[D]. 福州:福建农林大学,2017.
- [30] 马杰. 桃仁苦杏仁苷的提取及其抑菌活性研究[J]. 食品工业,2015,36(5):116-120.